



CY

10/685,840

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 44 40 112 A 1**

⑤ Int. Cl.⁸:
A61 N 5/06

⑲ Aktenzeichen: P 44 40 112.4
⑳ Anmeldetag: 11. 11. 94
㉑ Offenlegungstag: 15. 5. 96

DE 44 40 112 A 1

⑦1 Anmelder:
Wilkens, Jan H., Dr., 66424 Homburg, DE

⑦2 Erfinder:
gleich Anmelder

⑤4 **Bestrahlungsanordnung zur Behandlung von Hauterkrankungen**

⑤7 Eine Anordnung zur Behandlung von hyperproliferativen, entzündlichen und/oder malignen Hauterkrankungen, insbesondere der Psoriasis, wird vorgeschlagen. Leuchtstoffröhren oder Hochdruckmetallampfen werden eingesetzt, die so dotiert sind, daß sie ihre Strahlungsleistung im Bereich oberhalb von 400 nm und unterhalb von 800 nm abgeben.

DE 44 40 112 A 1

Die Erfindung betrifft eine Bestrahlungsanordnung zur Behandlung von hyperproliferativen, malignen und/oder entzündlichen Hauterkrankungen, ins besondere der Psoriasis, und/oder zur kosmetischen Hautbehandlung.

Die Psoriasis oder Schuppenflechte ist eine Ganzkörpererkrankung. Zu ihrer Behandlung wird derzeit als modernste und wirkungsvollste Therapie die Photochemotherapie eingesetzt. Sie beruht auf dem Umstand, daß sich Psoralen (oral vor der Behandlung verabreicht) unter Einwirkung von ultraviolettem Licht (UV-A, 365 nm) mit der DNS der Epidermiszellen zu Photoaddukten mit Quervernetzung des Doppelstrangs verbinden und so eine Zellteilung unmöglich macht.

Ein weiterer bekannter Gedanke besteht darin, eine Bestrahlung mit UV-B-Licht vorzunehmen, bei dem schnellteilende Zellen zugrunde gehen. Die Zellen der Schuppenflechte teilen sich etwa 5-fach schneller als gesunde, normale Zellen, so daß eine Bestrahlung sehr wirkungsvoll ist.

Der Nachteil beider Gedanken besteht in dem erhöhten karzinogenen Risiko, also der erhöhten Krebsgefahr, insbesondere bei Langzeitanwendung aufgrund der Bestrahlung mit ultraviolettem Licht.

Um diese Nachteile zu umgehen, ist bereits vorgeschlagen worden, photosensitive Zellen durch Photosensibilisatoren in einem anderen Bereich des Spektrums zu schaffen, also im nichtkarzinogenen Bereich.

Hierzu sei etwa auf die US-PS 4 753 958 verwiesen, die den Einsatz von Hämatoporphyrinen vorschlägt; auch 5- δ -Aminolävulinsäure ist schon vorgeschlagen worden. Diese Substanzen reichern sich in hyperproliferativem Gewebe an, also z. B. in Tumor- oder Entzündungsgewebe. Diese "Prodrugs" wandeln sich in Porphyrin in der Zelle um. Nach ausreichender Belichtung des so angefärbten Gewebereiches kommt es zu einer Photolyse dieses Farbstoffes. Diese Photolyse führt nun zu einer intrazellulären Freisetzung von zelltoxischen Bestandteilen.

Durch die Bestrahlung werden also ganz gezielt die befallenen, erkrankten Zellgewebe angesprochen und so durch einfache Belichtung zerstört.

Die Bestrahlung erfolgt mit Hochleistungsglühlampen, bei denen mittels Rotfiltern die unerwünschten Spektralbereiche herausgefiltert werden. Die Lampen zeichnen sich durch eine trotz hoher Verbrauchsleistung nur geringe Ausgangsleistung bei einer gleichzeitig sehr hohen Wärmeentwicklung aus.

Dies macht die Behandlung relativ kostenintensiv und darüber hinaus auch für den Patienten unangenehm und beschränkt darüber hinaus die Dauer der möglichen Belichtung. Auch ist eine Ganzkörperbehandlung praktisch ausgeschlossen, wenn nicht aufgrund der hohen Wärmeentwicklung eine "grillartige" Wirkung auf den Patienten ausgeübt werden soll.

Alternativ sind auch bereits leistungsstarke Farbstofflaser eingesetzt worden, die aber enorm hohe Anschaffungskosten verursachen und darüber hinaus noch kleinere Areale ausleuchten.

Aufgabe der Erfindung ist es demgegenüber, eine deutlich kostengünstigere und damit häufiger anwendbare Bestrahlungsanordnung zur Behandlung vorzuschlagen.

Diese Aufgabe wird gelöst durch den Einsatz von Leuchtstoffröhren, die so dotiert sind, daß sie das Maximum ihrer Strahlungsleistung im Bereich oberhalb von

500 nm und unterhalb von 700 nm abgeben.

Durch diese Lösung wird eine realisierbare und kostengünstige Bestrahlungsanordnung für Psoriasis möglich. Die Strahlungsanordnung ist darüber hinaus auch für Ganzkörpererkrankungen realisierbar.

Behandelbar mit der Erfindung sind insbesondere hyperproliferative Epithelerkrankungen, die sich durch epidermale Zellproliferation und unvollständige Zelldifferenzierung auszeichnen.

Hierzu gehören Akne, Psoriasis, prä-maligne und maligne Epithelveränderungen, z. B. Dysplasie, Herpes simplex, Warzen, Ichtyosis, sonneninduzierte Keratose, nichtmaligne Keratose, aktinische Keratose, Plattenepithelkarzinom, Basalzellkarzinom, Melanom. Ferner können behandelt werden Neurodermitis, atopische Dermatitis, Kontaktdermatitis, seborrhoische Dermatitis, Vitiligo.

Leuchtstoffröhren und Hochdruckmetallampfen sind relativ kostengünstig. Darüber hinaus ist es im Gegensatz zu den Glühlampen nicht erforderlich, mittels Filtern bestimmte Bereiche des Spektrums auszublenken (und in Wärme umzuwandeln), sondern es wird durch geeignete Dotierung der Spektralbereich der abzugebenden Strahlung in den gewünschten Bereich verschoben, hier zwischen 400 nm und 800 nm.

Besonders geeignet haben sich hierbei als Leuchtstoffröhren Entladungsröhren mit Magnesiumfluorgermanat und/oder Yttriumvanadat und/oder Cer-Terbiu-Magnesiumaluminat und/oder Lithiummetallaluminat gezeigt. Diese geben eine Strahlung im gewünschten Spektralbereich ab. Eine entsprechende Dotierung der Leuchtstoffröhren mit diesen Materialien ist auch im kosten mäßig tragbaren Bereich, insbesondere im Hinblick auf die bei herkömmlichen Anlagen anfallenden Kosten.

Bei Hochdruckmetallampfen haben sich insbesondere Entladungsröhren mit einer Dotierung aus Thallium und/oder Natrium als geeignet erwiesen, auch Halogenmetallampfen. Mit Thallium dotierte Halogenmetallampfen in Hochdruckausführung werden derzeit etwa zur Effektbeleuchtung von Grünanlagen eingesetzt; medizinische oder kosmetische Verwendung ist nicht bekannt, und der Einsatz in Bestrahlungsanordnungen zur Behandlung von Hauterkrankungen sehr überraschend.

Durch den gezielten Spektralauswahlbereich ist es darüber hinaus bevorzugt, wenn die Leuchtstoffröhren eine Leistung von mehr als 700 W/m² bzw. die Hochdruckmetallampfen von 300 W besitzen. Diese für Leuchtstoffröhren relativ hohe Leistung kann aber die Behandlungsdauer einer einzelnen Behandlung deutlich verkürzen und ist im Gegensatz zu Behandlungen mit ultraviolettem Licht auch für den behandelten Patienten tragbar, da praktisch ausschließlich die befallenen, erkrankten Hautpartien auf die Strahlung reagieren (nämlich durch die Photolyse zerstört werden). Natürlich ist eine Abschirmung der Augen dabei sinnvoll.

Besonders bevorzugt ist es, wenn eine Hautphotosensibilisierung mit einer Salbe auf Basis von 5- δ -Aminolävulinsäure erfolgt. Diese Substanz hat sich gerade in diesem Zusammenhang als ganz besonders vorteilhaft erwiesen. Generell sind systemisch oder topisch anwendbare Photosensibilisatoren für die Erfindung bevorzugt, die im nicht mutagenen Spektralbereich oberhalb von 400 nm wirksam sind.

Noch mehr bevorzugt ist es, wenn von der Substanz ein Äthyl- oder Methylesterderivat verwendet wird. Versuche haben gezeigt, daß diese Esterderivate der

Substanz — ohne Penetrationsvermittler — eine noch erheblich verbesserte Gewebs Eindringtiefe bewirken (eine größere Lipophilie) und sich deshalb noch besser als Sensibilisator an Oberflächen eignen als die Ursprungssubstanz. Denkbar ist dadurch sogar eine kurative Bestrahlung von Hautkarzinomen, u. U. sogar prophylaktisch.

Die Verwendung von Leuchtstoffröhren oder Hochdruckmetallampfen, die oberhalb des UV-Bereiches emittieren, zur Behandlung von hyperproliferativen, malignen und/oder entzündlichen Hauterkrankungen, insbesondere der Psoriasis, ist bisher noch überhaupt nicht in Betracht gezogen worden. Die erhebliche Verbesserung der Bestrahlungsmöglichkeiten, insbesondere die deutliche Verminderung des karzinogenen Risikos bei gleichzeitiger Vermeidung von Unzuträglichkeiten aufgrund von Wärmeentwicklung läßt gerade bei einer häufigen, an sich unheilbaren Hauterkrankung die wesentlichen Vorteile dieser Erfindung bedeutend erscheinen, ganz abgesehen von den gesundheitsökonomischen Möglichkeiten der Erfindung.

Da die Substanzen wie Aminodeltalävalinsäure und auch ihre Esterderivate selbst nicht photosensitiv sind, lassen sie sich als Salbe sehr gut benutzen, da trotz der massiven Bestrahlung kein "Sonnenbrand" oder ähnliche Effekte auftreten können. Die gesamten Effekte treten nur bei der in die Zellen gelangten umgewandelten Substanz, nämlich dem körpereigenen Protoporphyrin IX ein.

Durch die großflächige Ausleuchtung durch die Leuchtstoffröhren oder Hochdruckmetallampfen ist im Gegensatz zu den vor allem bei Laserlicht auftretenden punktförmigen Lichtquellen eine sehr viel gleichmäßigere räumliche Lichtverteilung zu erwarten. Bei entsprechender Verwendung wäre daher auch eine Diagnose lediglich tumorverdächtiger Porphyrinanreicherungen möglich.

Eine weitere Ausführungsform setzt mehrere Leuchtstoffröhren oder Hochdruckmetallampfen mit unterschiedlichen Spektralbereichen, aber jeweils des beanspruchten Gebietes ein (also beispielsweise rot und/oder grün und/oder blau). Die einzelnen Farben werden dabei abwechselnd mit etwa 100 Hz geschaltet. In Verbindung mit einer Rot-Filter-Brille mit LCD-Shutter wäre dann die zeitgleiche Darstellung mit 50 Hz pro Auge für den behandelnden Arzt mit Anregungswellenlängen unterschiedlicher Gewebs Eindringtiefe möglich. Hierdurch wäre die mögliche Tiefenausdehnung von Hautveränderungen sichtbar und diagnostisch zu nutzen.

Für kosmetische Behandlungen sind Bestrahlungsanordnungen praktisch überhaupt noch nicht bzw. allenfalls in Form von Sonnenbräunstudios eingesetzt worden. Bei Akne sind jedoch endogene Porphyrine (von Bakterien synthetisiert) nachweisbar, und die Photolyse dieser Porphyrine beeinflusst das bakterielle Wachstum.

Durch die Erfindung wird nun erstmals eine gezielte Ganzkörperbestrahlung ohne risikobehaftete Nebenwirkungen möglich; durch den Einsatz der Leuchtstoffröhren oder Hochdruckmetallampfen kommt es zu einer beschleunigten Klärung der unerwünschten Hautveränderung und damit zu einem nennenswerten positiven kosmetischen Effekt.

krankungen, insbesondere der Psoriasis, gekennzeichnet durch den Einsatz von Leuchtstoffröhren und/oder Hochdruckmetallampfen, deren Leuchtstoff so dotiert ist, daß sie das Maximum ihrer Strahlungsleistung im Bereich oberhalb von 400 nm und unterhalb von 800 nm abgeben.

2. Bestrahlungsanordnung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Maximum der Strahlungsleistung im Bereich oberhalb von 500 nm und unterhalb von 700 nm liegt.

3. Bestrahlungsanordnung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Leuchtstoffröhren eine elektrische Leistungsaufnahme von mehr als 700 W/m² Röhrenoberfläche besitzen.

4. Bestrahlungsanordnung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Hochdruckmetallampfen eine elektrische Leistungsaufnahme von mehr als 300 W besitzen.

5. Bestrahlungsanordnung nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Leuchtstoffröhren Entladungsröhren mit Magnesiumfluogermanat und/oder Yttriumvanadat sind.

6. Bestrahlungsanordnung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß eine Hautphotosensibilisierung mittels einer Salbe auf Basis von 5-8 Aminolävalinsäure erfolgt.

7. Bestrahlungsanordnung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Hautphotosensibilisierung mittels der Salbe unter Verwendung eines Esterderivats, insbesondere eines Äthyl- oder Methylsterderivats der 5-8-Aminolävalinsäure, erfolgt.

8. Verwendung einer Leuchtstoffröhre mit einem Maximum der Strahlungsleistung im Bereich oberhalb von 400 nm und unterhalb von 800 nm zur Behandlung von hyperproliferativen, malignen und/oder entzündlichen Hauterkrankungen, insbesondere der Psoriasis oder zur kosmetischen Hautbehandlung.

9. Verwendung einer Hochdruckmetallampfe mit einem Maximum der Strahlungsleistung im Bereich oberhalb von 400 nm und unterhalb von 800 nm zur Behandlung von hyperproliferativen, malignen und/oder entzündlichen Hauterkrankungen, insbesondere der Psoriasis oder zur kosmetischen Hautbehandlung.

Patentansprüche

1. Bestrahlungsanordnung zur Behandlung von hyperproliferativen und/oder entzündlichen Hauter-

- Leerseite -